

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Стрензик®

Регистрационный номер: ЛП-005666

Торговое наименование: Стрензик®

Международное непатентованное наименование: асфотаза альфа

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

40 мг/мл

действующее вещество: асфотаза альфа 40 мг,

вспомогательные вещества:

натрия хлорид 8,76 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат 5,5 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 0,62 мг, вода для инъекций до 1 мл;

100 мг/мл

действующее вещество: асфотаза альфа 100 мг,

вспомогательные вещества:

натрия хлорид 8,76 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат 5,5 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 0,62 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Бесцветная или желтоватая, прозрачная, слегка опалесцирующая или опалесцирующая жидкость, возможно наличие нескольких небольших полупрозрачных или белых частиц.

Фармакотерапевтическая группа: ферментное средство

Код АТХ: A16AB13

Фармакологические свойства

Характеристика препарата

Асфотаза альфа представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы, экспрессирующийся в модифицированной культуре клеток яичника китайского хомячка. Асфотаза альфа – растворимый гликопротеин из двух цепочек по 726 аминокислот, включающий в себя: (1) каталитический домен человеческой тканенеспецифической щелочной фосфатазы; (2) Fc-домен человеческого иммуноглобулина G1; (3) дека-аспартатный пептидный домен (D10).

Фармакодинамика

Фармакологическая активность препарата определяется активностью фермента асфотаза альфа.

Гипофосфатазия – редкое тяжелое потенциально смертельное наследственное заболевание, причиной которого является одна или несколько мутаций с утратой функции гена, кодирующего неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы. Для гипофосфатазии характерен широкий спектр проявлений в костной ткани, в том числе рахит/остеомаляция, изменение метаболизма кальция и фосфата, нарушение роста и подвижности, дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких, а также витамин В6-зависимые судороги.

Асфотаза альфа применяется как патогенетическое лечение гипофосфатазии в качестве длительной заместительной ферментной терапии. Устранение дефицита активности щелочной фосфатазы за счет замещения дефектного фермента предотвращает нарушения минерализации скелета и способствует восстановлению этого процесса.

Механизм действия

Асфотаза альфа, человеческий рекомбинантный тканенеспецифический гибридный Fc-дека-аспартатный белок щелочной фосфатазы с ферментативной активностью, улучшает минерализацию скелета у пациентов с гипофосфатазией.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование ENB-006-09/ENB-008-10

Исследование ENB-006-09/ENB-008-10 было открытым и рандомизированным, в котором участвовали 13 пациентов. К моменту завершения исследования медиана длительности лечения пациентов превышала 76 месяцев (6,3 лет; от 1 до 79 месяцев). У 5 исследуемых пациентов симптомы гипофосфатазии были впервые выявлены в возрасте до 6 месяцев, а у 8 – после 6 месяцев. Возраст на момент включения в исследование составлял от 6 до 12 лет, по завершении исследования – от 10 до 18 лет; 9 пациентам к моменту окончания исследования исполнилось от 13 до 17 лет.

Действие асфотазы альфа на результаты рентгеновского исследования

Выявленные отклонения рентгенограммы от исходных значений оценивали с применением шкалы общей оценки рентгенографических изменений, по следующим баллам: -3 = тяжелое ухудшение, -2 = умеренное ухудшение, -1 = минимальное ухудшение, 0 = без изменений, +1 = минимальное излечение, +2 = значительное излечение, +3 = (практически) полное излечение. Большинство пациентов, получавших асфотазу альфа, в течение первых 6 месяцев лечения достигли баллов +2 и +3, и в ходе

последующего лечения эти значения оставались стабильными. Значения у исторических контрольных пациентов с течением времени не изменялись

Биопсия костной ткани

Перед взятием биоптата костной ткани пациентам вводили тетрациклин в качестве метки для костной ткани в виде двух 3-дневных курсов (с интервалом в 14 дней). Биоптат костной ткани из подвздошного гребня получали с применением стандартной методики. У 10 пациентов в популяции согласно протоколу (за исключением пациентов, получавших перорально витамин D от исходной временной точки до недели 24), прошедших биопсию из подвздошного гребня до и после введения асфотазы альфа:

- среднее (SD) значение толщины остеоида составило 12,8 (3,5) мкм в исходной временной точке и 9,5 (5,1) мкм к неделе 24;
- среднее (SD) значение отношения объема остеоида / объема костной ткани составило 11,8 (5,9) % в исходной временной точке и 8,6 (7,2) % к неделе 24;
- среднее (SD) значение времени задержки минерализации составило 93 (70) дней в исходной временной точке и 119 (225) дней к неделе 24.

Рост

Из пациентов, получавших асфотазу альфа, у 11 из 13 наблюдали устойчивое и явное догоняющее увеличение темпов роста, у 1 из 13 не наблюдали явного догоняющего увеличения темпов роста, а у 1 пациента не было собрано достаточно данных для определенного заключения.

За временной период наблюдения исторических контрольных пациентов у 1 из 16 наблюдали явное догоняющее увеличение роста, у 12 из 16 не наблюдали явного догоняющего увеличения роста, а данные 3 из 16 пациентов не позволяли сделать окончательного вывода.

Некоторым пациентам в ходе исследования требовался витамин D для приема внутрь.

Исследование ENB-002-08/ENB-003-08

Исследование ENB-002-08/ENB-003-08 было открытым, нерандомизированным и неконтролируемым. В исходном исследовании участвовали 11 пациентов; 10 были включены в дополнительное исследование, 9 из них завершили дополнительное исследование. К моменту завершения исследования медиана длительности лечения пациентов превышала 79 месяцев (6,6 лет; от 1 до > 84 месяцев). Гипофосфатазия у всех пациентов началась в возрасте до 6 месяцев. Возраст начала лечения в исследовании – от 0,5 месяцев до 35 месяцев.

При полном анализе данных у 7 из 11 пациентов изменение балла по шкале общей оценки рентгенографических изменений составило +2 на неделе 24 в сравнении с

исходными рентгенограммами. Снижение тяжести рахита (по шкале общей оценки рентгенографических изменений) сохранялось в течение, как минимум, 72 месяцев последующего лечения (в том числе, как минимум, 84 месяцев у 4 пациентов).

У 5 из 11 пациентов отмечали явное догоняющее увеличение темпов роста. На момент последней оценки ($n = 10$, 9 получали лечение, как минимум, в течение 72 месяцев) медианные улучшения Z-оценки относительно исходного значения составили 1,93 для роста и 2,43 для массы тела. Отмечались колебания в увеличении темпов роста пациентов, что может указывать на более высокую тяжесть заболевания и более высокую степень нарушений у этих пациентов в младшем возрасте.

Исследование ENB-010-10

Исследование ENB-010-10 было открытым и контролируемым; в нем участвовали 69 пациентов возрастом от 1 дня до 72 месяцев с перинатальной/инфантильной гипофосфатазией. Средний возраст на момент появления симптомов заболевания: 1,49 месяца. Пациенты получали препарат Стрензик® в дозе 6 мг/кг в неделю в течение первых 4 недель. Начальная доза асфотазы альфа у всех пациентов, участвовавших в исследовании, составила 6 мг/кг в неделю. Дозу асфотазы альфа увеличивали в ходе исследования у 11 пациентов. У 9 из этих 11 пациентов дозы увеличивали непосредственно для улучшения клинического ответа. Тридцать восемь пациентов получали лечение, как минимум, в течение 2 лет (24 месяцев), а 6 – как минимум, в течение 5 лет (60 месяцев).

При полном анализе данных у 50 из 69 пациентов (72,5 %) балл по шкале общей оценки рентгенографических изменений составил ≥ 2 к неделе 48, и пациенты были признаны ответившими на лечение. Улучшения медианы балла шкалы общей оценки рентгенографических изменений сохранялись в ходе всего курса лечения (от 0,9 до 302,3 недель), даже с учетом того, что после недели 96 наблюдение вели уже за меньшим количеством пациентов (после недели 96 всего наблюдали 29 пациентов, а после недели 192 уже наблюдали не более 8 пациентов).

У 24 из 69 пациентов (35 %) отмечали явное догоняющее увеличение темпов роста, а у 32 из 69 пациентов (46 %) отмечали явный догоняющий набор массы тела, что подтверждалось перемещением в более высокий перцентиль графиков роста с течением времени. У 40 из 69 пациентов не отмечали явного догоняющего увеличения темпов роста, а у 32 из 69 – явного догоняющего набора массы тела. У 4 пациентов было получено недостаточно данных для однозначного заключения о результатах лечения, а еще у 1 пациента данные невозможно было оценить с определенностью.

Исследование ENB-009-10

Исследование ENB-009-10 было открытым и рандомизированным. Всего участвовало девятнадцать пациентов, 14 из которых завершили исследование, а 5 выбыли. К моменту завершения исследования медиана длительности лечения пациентов превышала 60 месяцев (от 24 до 68 месяцев). Начало гипофосфатазии было отмечено в возрасте до 6 месяцев у 4 пациентов, в возрасте от 6 месяцев до 17 лет – у 14 пациентов, и в возрасте старше 18 лет – у одного пациента. Возраст пациентов на момент включения в исследование составлял от 13 до 66 лет; к моменту завершения исследования – от 17 до 72 лет.

У пациентов подросткового (и взрослого) возраста в этом исследовании не было отмечено явного прибавления роста.

Примерно через 48 недель всех пациентов перевели на рекомендуемую дозу 1,0 мг/кг/сут

Искусственная вентиляция легких

В исследованиях ENB-002-08/ENB-003-08 (11 пациентов) и ENB-010-10 (69 пациентов) (оба исследования открытые, нерандомизированное и неконтролируемые) участвовали пациенты возрастом от 0,1 до 312 недель в исходный момент времени. 69 пациентов завершили исследования, а 11 – выбыли. Медиана длительности лечения пациентов составила 27,6 месяцев (от 1 дня до 90 месяцев). В исходной временной точке 29 из 80 пациентов нуждались в ИВЛ:

- 16 пациентам в исходной временной точке требовалась инвазивная ИВЛ (интубация/трахеостомия; один из пациентов перед переводом на инвазивную ИВЛ кратковременно получал неинвазивную ИВЛ):
 - 7 пациентов были переведены с инвазивной ИВЛ (длительность ИВЛ – от 12 до 168 недель), 4 пациента – на режим спонтанного дыхания, а 3 пациента – на неинвазивную ИВЛ. Балл шкалы общей оценки рентгенографических изменений у пяти из 7 пациентов достиг ≥ 2 ;
 - 5 пациентов продолжали находиться на инвазивной ИВЛ, у 4 из них балл по шкале общей оценки рентгенографических изменений составил < 2 ;
 - 3 пациента умерли, будучи на ИВЛ;
 - 1 пациент отозвал согласие на участие.
- 13 пациентам в исходной временной точке требовалась неинвазивная ИВЛ:
 - 10 пациентов были переведены с ИВЛ на режим спонтанного дыхания (длительность ИВЛ – от 3 до 216 недель). У 9 из 10 пациентов балл по шкале общей оценки рентгенографических изменений достиг ≥ 2 , и только у 1 пациента балл оставался < 2 .

- 2 пациентам потребовалась инвазивная ИВЛ, 1 продолжал получать неинвазивную ИВЛ; все 3 пациента умерли, балл по шкале общей оценки рентгенографических изменений на момент смерти составил < 2 .

При естественном течении заболевания и отсутствии лечения у пациентов раннего возраста можно предположить высокую смертность среди пациентов, требующих проведения ИВЛ.

Фармакокинетика

Фармакокинетические данные из всех клинических исследований асфотазы альфа были проанализированы. Абсолютная биодоступность и скорость абсорбции после подкожного введения составляет 0,602 (95 % доверительный интервал - ДИ: 0,567, 0,638) или 60,2 % и 0,572 (95 % ДИ: 0,338, 0,967)/сутки или 57,2 %, соответственно. Центральные и периферические объемы распределения в пересчете на пациента с массой 70 кг (и 95 % ДИ) составляли, 5,66 (2,76, 11,6) л и 44,8 (33,2, 60,5) л, соответственно. Значения центрального и периферического клиренса в пересчете на пациента с массой 70 кг (и 95 % ДИ) составляли 15,8 (13,2, 18,9) л/сутки и 51,9 (44,0, 61,2) л/сутки, соответственно. Внешними факторами, влиявшими на фармакокинетическую экспозицию асфотазы альфа у пациентов, были специфическая активность лекарственной формы и общее содержание сиаловой кислоты. Среднее значение периода полувыведения после подкожного введения составляло $2,28 \pm 0,58$ суток.

У взрослых пациентов с гипофосфатазией с началом в детском возрасте фармакокинетика асфотазы альфа в дозах 0,5, 2 и 3 мг/кг при введении три раза в неделю совпадала с таковой у пациентов детского возраста с инфантильной/детской гипофосфатазией, что в дальнейшем обосновывало выбор дозы 6 мг/кг в неделю для лечения пациентов с инфантильной/детской гипофосфатазией.

Показания к применению

Препарат Стрензик® показан для длительной заместительной ферментной терапии пациентов с гипофосфатазией с началом в детском возрасте с целью купирования проявлений заболевания со стороны костей.

Противопоказания

Гиперчувствительность к асфотазе альфа и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата.

С осторожностью

В связи с недостаточностью данных препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени и почек, а также у пожилых пациентов.

У пациентов с гипофосфатазией в возрасте от 0 до 5 лет с выявленным краниосиностозом, так как, несмотря на применение асфотазы альфа, возможно прогрессирование краниосиностоза с повышением внутричерепного давления (см. раздел «Особые указания»).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Какие-либо данные в отношении применения асфотазы альфа беременными женщинами отсутствуют. После повторных подкожных введений асфотазы альфа беременным мышам в диапазоне терапевтической дозы ($> 0,5$ мг/кг) отмечались количественно определяемые концентрации асфотазы альфа в тканях плодов, что свидетельствует о проникновении асфотазы альфа через плацентарный барьер. Данные исследований репродуктивной токсичности у животных недостаточны. Применение асфотазы альфа не рекомендуется во время беременности. Использование эффективных средств контрацепции должно быть предусмотрено для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

Период грудного вскармливания

Данных о проникновении асфотазы альфа в грудное молоко человека недостаточно. Не может быть исключен риск для новорожденного/ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Следует принять решение либо по прекращению грудного вскармливания, либо прекратить терапию асфотазой альфа с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и необходимости терапии для женщины.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Стрензик® должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии пациентов с метаболическими расстройствами или заболеваниями костей.

Рекомендованный режим дозирования препарата: – 2 мг/кг асфотазы альфа подкожно 3 раза в неделю, либо 1 мг/кг асфотазы альфа 6 раз в неделю.

Максимальная рекомендованная доза асфотазы альфа составляет 6 мг/кг массы тела/неделю. Во время клинических испытаний у пациентов с перинатальной / инфантильной формой ГФФ доза препарата Стрензик® могла быть увеличена при недостаточной эффективности (например, отсутствии улучшения респираторного статуса, роста или рентгенологических данных) до 9 мг/кг массы тела/неделю, вводимых подкожно в дозе 3 мг / кг массы тела 3 раза в неделю.

Более подробная информация представлена в таблице дозирования ниже.

Масса тела (кг)	При введении 3 раза в неделю			При введении 6 раз в неделю		
	Вводимая доза	Вводимый объем	Используемый флакон объемом препарата с	Вводимая доза	Вводимый объем	Используемый флакон объемом препарата с
3	6 мг	0,15 мл	0,30 мл			
4	8 мг	0,20 мл	0,30 мл			
5	10 мг	0,25 мл	0,30 мл			
6	12 мг	0,30 мл	0,30 мл	6 мг	0,15 мл	0,30 мл
7	14 мг	0,35 мл	0,45 мл	7 мг	0,18 мл	0,30 мл
8	16 мг	0,40 мл	0,45 мл	8 мг	0,20 мл	0,30 мл
9	18 мг	0,45 мл	0,45 мл	9 мг	0,23 мл	0,30 мл
10	20 мг	0,50 мл	0,70 мл	10 мг	0,25 мл	0,30 мл
11	22 мг	0,55 мл	0,70 мл	11 мг	0,28 мл	0,30 мл
12	24 мг	0,60 мл	0,70 мл	12 мг	0,30 мл	0,30 мл
13	26 мг	0,65 мл	0,70 мл	13 мг	0,33 мл	0,45 мл
14	28 мг	0,70 мл	0,70 мл	14 мг	0,35 мл	0,45 мл
15	30 мг	0,75 мл	1,00 мл	15 мг	0,38 мл	0,45 мл
16	32 мг	0,80 мл	1,00 мл	16 мг	0,40 мл	0,45 мл
17	34 мг	0,85 мл	1,00 мл	17 мг	0,43 мл	0,45 мл
18	36 мг	0,90 мл	1,00 мл	18 мг	0,45 мл	0,45 мл
19	38 мг	0,95 мл	1,00 мл	19 мг	0,48 мл	0,70 мл
20	40 мг	1,00 мл	1,00 мл	20 мг	0,50 мл	0,70 мл
25	50 мг	0,50 мл	0,80 мл	25 мг	0,63 мл	0,70 мл
30	60 мг	0,60 мл	0,80 мл	30 мг	0,75 мл	1,00 мл
35	70 мг	0,70 мл	0,80 мл	35 мг	0,88 мл	1,00 мл
40	80 мг	0,80 мл	0,80 мл	40 мг	1,00 мл	1,00 мл
50				50 мг	0,50 мл	0,80 мл
60				60 мг	0,60 мл	0,80 мл
70				70 мг	0,70 мл	0,80 мл
80				80 мг	0,80 мл	0,80 мл
90				90 мг	0,90 мл	0,80 мл (x2)
100				100 мг	1,00 мл	0,80 мл (x2)

Пропущенная доза

Если доза асфотазы альфа была пропущена, не следует вводить двойную дозу для восполнения пропущенной.

Применение препарата в особых клинических группах

У пациентов с почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность асфотазы альфа у пациентов с почечной недостаточностью не изучались, конкретных рекомендаций по режиму дозирования препарата Стрензик® для таких пациентов нет.

У пациентов с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность асфотазы альфа у пациентов с печеночной недостаточностью не изучались, конкретных рекомендаций по режиму дозирования препарата Стрензик® для таких пациентов нет.

Взрослые пациенты

Фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность асфотазы альфа изучались у пациентов с гипофосфатазией старше 18 лет. Коррекции дозы для взрослых пациентов с детской гипофосфатазией не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность асфотазы альфа у пожилых пациентов не установлены, конкретных рекомендаций по режиму дозирования препарата Стрензик® для таких пациентов нет.

Способ применения

Препарат Стрензик® предназначен исключительно для подкожного введения. Не предназначен для внутривенного и внутримышечного введения.

Максимальный объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. При необходимости введения объема более 1 мл допускается проведение нескольких инъекций в одно и то же время в разные места введения (бедро, живот, руки (дельтовидные мышцы), ягодицы).

Препарат Стрензик® следует вводить с применением стерильных одноразовых шприцев и игл для инъекций.

Шприцы должны иметь достаточно малый объем, позволяющий с достаточной степенью точности набрать из флакона необходимую дозу препарата.

Места введения инъекций следует чередовать и тщательно контролировать на предмет возникновения проявлений потенциальных реакций.

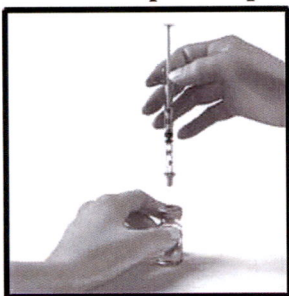
Пациенты могут самостоятельно вводить препарат только в том случае, если они прошли обучение технике проведения инъекции.

Подготовка и проведение инъекции.

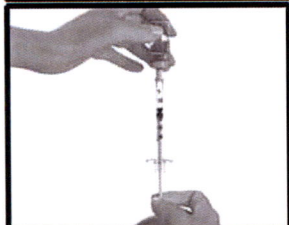
Соблюдайте правила асептики.

1. Извлеките неоткрытые флаконы препарата Стрензик® из холодильника за 15-30 минут до введения, чтобы раствор достиг комнатной температуры. Не нагревайте препарат любым другим способом (например, в микроволновой печи или в горячей воде). После извлечения флакона из холодильника препарат Стрензик® следует использовать в течение максимум 3 часов.
2. Снимите защитный колпачок с флакона.
3. Установите ширококанальную иглу (например, 25G) с защитным пластиковым колпачком на пустой шприц и надавите на иглу поворачивая ее по часовой стрелке до упора.
4. Снимите пластиковый колпачок с иглы шприца.
5. Потяните за поршень, чтобы набрать в шприц воздух в объеме, эквивалентном необходимой дозе препарата.

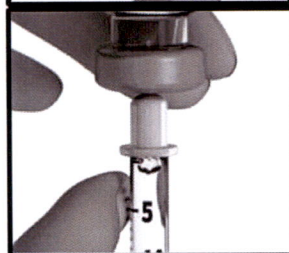
Извлечение раствора препарата из флакона



1. Удерживая шприц и флакон, введите иглу через стерильную резиновую прокладку во флакон.
2. Теперь полностью задвиньте поршень, чтобы воздух попал во флакон.



3. Переверните флакон и шприц, и следя за тем, чтобы игла находилась в растворе, потяните за поршень и наберите в шприц правильную дозу.



4. Перед тем, как вынуть иглу из флакона, проверьте шприц на наличие пузырьков воздуха. При их наличии держите шприц иглой вверх и слегка постучите по стенке шприца, пока пузырьки не поднимутся вверх.
5. Когда все пузырьки окажутся сверху, аккуратно нажмите на поршень, чтобы вытолкнуть пузырьки из шприца и вернуть его обратно во флакон.

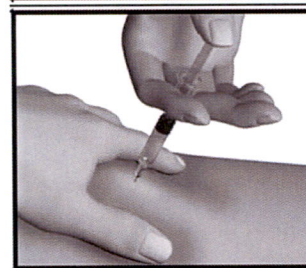
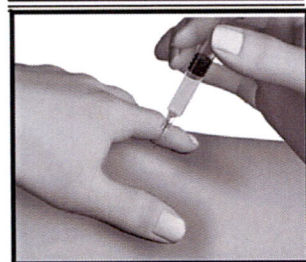
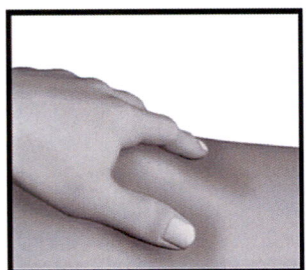
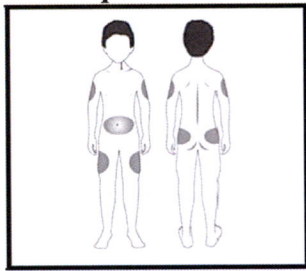
После удаления пузырьков проверьте дозу лекарственного препарата в шприце, чтобы убедиться, что набрано правильное количество. Возможно, вам придется использовать несколько флаконов, чтобы получить полный объем, необходимый для достижения правильной дозы.

Установка иглы для инъекций на шприц

1. Извлеките иглу из флакона и наденьте на нее защитный колпачок.

2. Снимите иглу большего диаметра, нажимая и поворачивая против часовой стрелки. Утилизируйте иглу с защитным колпачком в контейнере для острых предметов.
3. Установите иглу меньшего диаметра (например, 27 или 29G) с защитным колпачком на заполненный шприц и поверните иглу по часовой стрелке на шприце до упора. Снимите колпачок с иглы.
4. Держите шприц иглой вверх и постучите пальцем по цилиндру шприца, чтобы удалить пузырьки воздуха.

Проведение инъекции препарата Стрензик®



1. Выберите место для подкожной инъекции (бедро, живот, руки (дельтовидная мышца), ягодицы). Наиболее подходящие области для инъекции отмечены серым цветом на рисунке. Не используйте те участки, на которых имеются неприятные ощущения или вы чувствуете комки, твердые узлы или боль; поговорите со своим врачом обо всем, что вы найдете.
2. Аккуратно захватите кожу между большим и указательным пальцами в месте инъекции
3. Держа шприц так же, как карандаш или дротик, введите иглу в приподнятую кожу под углом между 45° и 90° к поверхности кожи. Для пациентов с небольшим количеством подкожного жира или тонкой кожей предпочтителен угол 45°.
4. Продолжая удерживать кожу, медленно и равномерно надавливайте на поршень шприца до упора, чтобы ввести лекарство.

Извлеките иглу, отпустите кожную складку и аккуратно приложите кусочек ваты или марли к месту инъекции на несколько секунд. При необходимости наложите небольшую повязку или пластырь на место инъекции. Не расчесывайте место инъекции.

Если необходима вторая инъекция для предписанной дозы, возьмите другой флакон препарата Стрензик® и повторите процедуру его введения.

Побочное действие

Краткий обзор профиля безопасности

Вспомогательные данные по безопасности характеризуют воздействие у 112 пациентов с гипофосфатазией с началом в детском возрасте ($n = 89$), детской ($n = 22$) и взрослой ($n = 1$) (возраст на момент включения в исследования: от 1 дня до 66,5 лет), получавших лечение асфотазой альфа; длительность лечения варьировала от 1 дня до 391,9 недель (7,5 лет). Самыми распространенными наблюдаемыми нежелательными реакциями были реакции в месте введения и нежелательные реакции, связанные с инъекциями. Эти реакции были в основном несерьезными и имели степень тяжести от легкой до умеренной. В ходе клинического испытания было получено несколько сообщений об анафилактикоидных реакциях/реакциях повышенной чувствительности.

Ниже в таблице 1 представлены данные о нежелательных реакциях при применении асфотазы альфа, наблюдавшиеся в рамках клинических исследований в соответствии с системно-органными классами (MedDRA) и частотой возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: «очень часто» ($\geq 1/10$), «часто» ($\geq 1/100 - < 1/10$), «нечасто» ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), «редко» ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), «очень редко» ($< 1/10000$) и «частота неизвестна» (частота не может быть определена, основываясь на доступных данных).

Таблица 1 Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях у пациентов с гипофосфатазией (возраст от 1 дня до 66 лет, длительность лечения от 1 дня до 391 недели (7,5 лет))

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Постинъекционный целлюлит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Повышенная склонность к образованию кровоподтеков
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Гипокальциемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Анафилактикоидные реакции, гиперчувствительность ²
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Часто	«Приливы»
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Гипестезия полости рта Тошнота
	Очень часто	Эритема

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Обесцвечивание кожи, включая гипопигментацию Нарушение со стороны кожи ("стрии")
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Мочекаменная болезнь
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень часто	Боль в конечности
	Часто	Миалгия
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата	Очень часто	Реакции со стороны места инъекции ¹ Лихорадка Раздражительность
	Часто	Озноб
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Очень часто	Гематома
	Часто	Рубец

¹ Предпочтительные термины, рассматриваемые в качестве реакции со стороны места инъекции, представлены в разделе ниже.

² Предпочтительные термины, рассматриваемые как гиперчувствительность, представлены в разделе ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции в месте введения

Реакции в месте инъекции (включая атрофию в месте инъекции, абсцесс, эритему, изменение цвета, боль, зуд, пятно, отек, ушиб, синяк, липодистрофию (липоатрофия или липогипертрофия), уплотнение, реакцию, узелок, сыпь, папулу, гематому, воспаление, крапивницу, кальциноз, локальное повышение температуры, кровоизлияние, флегмона, рубец, новообразование, экстравазация, отшелушивание и пузырьки) являются наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдаемыми примерно у 74% пациентов в клинических исследованиях. Большинство реакций в месте введения имели легкую степень тяжести и разрешались самостоятельно; > чем в 99 % случаев были отмечены как несерьезные. Во время клинических исследований большинство нежелательных реакций в месте инъекции, появились в течение первых 12 недель терапии асфотазой альфа, у некоторых пациентов реакции в месте инъекции продолжали наблюдаться до 1 или более лет после начала лечения.

Один пациент выбыл из исследования из-за реакций гиперчувствительности в месте инъекции.

Гиперчувствительность

Реакции гиперчувствительности включают эритему/покраснение, пиретическую реакцию/лихорадку, сыпь, зуд, раздражительность, тошноту, рвоту, болевые ощущения,

дрожь/озноб, гипестезию ротовой полости, головную боль, гиперемию, тахикардию, кашель, а также симптомы, соответствующие анафилаксии. Было также получено несколько сообщений об анафилактоидных реакциях/реакциях повышенной чувствительности, для которых были характерны следующие симптомы: затрудненное дыхание, ощущение удушья, периорбитальный отек и головокружение.

Иммуногенность

Препарат обладает потенциальной иммуногенностью. Из 109 пациентов с гипофосфатазией, участвовавших в клинических исследованиях и для которых имелись данные о содержании антител после исходной временной точки, у 97 (89,0 %) после начала лечения препаратом Стрензик® в различные моменты времени было выявлено наличие антител к лекарственному препарату. Из этих 97 пациентов у 55 (56,7 %) в различные моменты времени после исходной временной точки также было отмечено наличие нейтрализующих антител. Появление антител к препарату (нейтрализующих и ненейтрализующих) отмечали в различное время с начала лечения. В клинических исследованиях появление в организме антител не оказывало видимого влияния на клиническую эффективность или безопасность. Данные пострегистрационных исследований позволяют предположить, что появление в организме антител может повлиять на клиническую эффективность.

В клинических исследованиях тенденций в отношении нежелательных явлений в зависимости от статуса антител не отмечали. У некоторых пациентов было выявлено присутствие антител к лекарственному препарату на фоне реакций в месте введения и/или повышенной чувствительности, однако у пациентов со статусами антител к лекарственному препарату (АЛА) от стабильно положительного до стабильно отрицательного частота возникновения этих реакций с течением времени не демонстрировала постоянной тенденции.

Передозировка

Опыт передозировки асфотазы альфа ограничен. Максимальная доза асфотазы альфа, используемая в клинических исследованиях, составляла 28 мг/кг/неделю. В клинических исследованиях не наблюдалось дозозависимой токсичности или изменения профиля безопасности. Таким образом, уровень передозировки не определен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований взаимодействий с асфотазой альфа не проводилось. Основываясь на структуре и фармакокинетике, влияние асфотазы альфа на метаболизм, связанный с системой цитохрома Р-450, является маловероятным.

Фармацевтическое

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, так как исследования совместимости не проводились.

Особые указания

Исследований по оценке генотоксического и канцерогенного потенциала асфотазы альфа не проводилось. В доклинических исследованиях фертильности не было выявлено какого-либо эффекта на фертильность и эмбриофетальное развитие (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Асфотаза альфа содержит каталитический домен тканенеспецифической щелочной фосфатазы. При введении асфотазы альфа определение активности щелочной фосфатазы рутинными лабораторными методами не представляется возможным в связи с многократно завышенными результатами. Активность асфотазы альфа не следует интерпретировать по значениям активности щелочной фосфатазы, поскольку активность щелочной фосфатазы характеризуется различиями ферментных характеристик.

Щелочную фосфатазу (ЩФ) применяют во многих стандартных лабораторных анализах в качестве реактива для детекции. При наличии асфотазы альфа в клинических лабораторных образцах измеряемые значения ЩФ могут значительно отклоняться от нормы.

Лечащему врачу следует заблаговременно оповестить исследовательскую лабораторию, что пациент получает лечение препаратом, меняющим уровень активности ЩФ. Для пациентов, получающих лечение препаратом Стрензик®, возможно применение альтернативных методов анализа (т.е. систем, не основанных на ЩФ-конъюгированной системе детекции).

Гиперчувствительность

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших терапию асфотазой альфа, включая симптомы, свойственные анафилаксии. К таким симптомам относились затрудненное дыхание, ощущение удушья, периорбитальный отек и головокружение. Реакции возникали через несколько минут после подкожного введения препарата и могут возникать у пациентов, получавших лечение более 1 года. К другим реакциям гиперчувствительности относятся рвота, тошнота, лихорадка, головная боль, гиперемия, раздражительность, озноб, кожная эритема, сыпь, зуд и гипестезия ротовой полости. При возникновении реакции гиперчувствительности рекомендуется немедленное прекращение лечения, и назначение соответствующей медикаментозной терапии. Следует соблюдать принятые в настоящее время стандарты оказания неотложной помощи.

При необходимости повторного введения препарата пациенту после серьезной реакции гиперчувствительности, врач должен оценить риск и пользу от применения препарата, принимая во внимание другие факторы, которые могут влиять на развитие реакции гиперчувствительности, такие как сопутствующая инфекция и/или применение антибиотиков. Если принято решение о повторном применении препарата, повторное введение должно производиться под наблюдением врача, и при использовании превентивных мер по предотвращению гиперчувствительности. За пациентом необходимо наблюдение на предмет повторного появления симптомов тяжелой реакции гиперчувствительности. Решение о необходимости наблюдения при последующих введениях препарата и о необходимости оказания неотложной помощи на дому принимает лечащий врач.

Повторное назначение противопоказано при наличии тяжелых или потенциально жизнеугрожающих неконтролируемых реакций гиперчувствительности.

Реакции в месте введения

При введении асфотазы альфа могут возникать локальные реакции в месте введения (в том числе, эритема, сыпь, изменение цвета кожи, зуд, болевые ощущения, папулезные и узелковые высыпания, атрофия); под этим термином понимают любые нежелательные реакции, имеющие отношения к инъекции и возникающие во время и инъекции или до окончания дня, во время которого была проведена инъекция препарата. Для снижения частоты данных реакций следует чередовать места инъекции.

При возникновении у любого из пациентов тяжелой инъекционной реакции применение препарата Стрензик® должно быть прекращено и назначена соответствующая терапия.

Липодистрофия

В клинических исследованиях были отмечены случаи локализованной липодистрофии, в том числе липоатрофии и липогипертрофии, в местах введения спустя несколько месяцев после начала терапии препаратом Стрензик®. Пациентам рекомендуется строго следовать технике правильного выполнения инъекций и чередовать места введения.

Краниосиностоз

В клинических исследованиях асфотазы альфа краниосиностоз (связанный с повышением внутричерепного давления), в том числе ухудшение уже существующего краниосиностоза и возникновение мальформации Арнольда-Киари, регистрировался как нежелательное явление при гипофосфатазии у пациентов в возрасте младше 5 лет. Имеется недостаточно данных, на основании которых можно было бы установить причинно-следственную связь между фармакологическим действием препарата Стрензик® и прогрессированием

краниосиностоза. Краниосиностоз как проявление гипофосфатазии описан в опубликованных литературных источниках и был отмечен у 61,3 % пациентов с инфантильной гипофосфатазией в возрасте младше 5 лет, не получавших лечения, в исследовании естественной динамики этого заболевания.

Краниосиностоз может привести к повышенному внутричерепному давлению. Пациентам с гипофосфатазией в возрасте до 5 лет рекомендуется периодическое наблюдение (включая исследование глазного дна на предмет проявлений отека диска зрительного нерва) и незамедлительное вмешательство при повышенном внутричерепном давлении.

Эктопическая кальцификация

В клинических исследованиях асфотазы альфа у пациентов с гипофосфатазией отмечали кальцификацию тканей глаз (конъюнктивы и роговицы) и нефрокальциноз. Имеется недостаточно данных, на основании которых можно было бы установить причинно-следственную связь между экспозицией препарата Стрензик® и эктопической кальцификацией. Кальцификация тканей глаз (конъюнктивы и роговицы) и нефрокальциноз как проявления гипофосфатазии описаны в опубликованных литературных источниках. Нefрокальциноз отмечали у 51,6 % пациентов с инфантильной гипофосфатазией в возрасте до 5 лет, не получавших лечения, в исследовании естественной динамики этого заболевания. Пациентам с гипофосфатазией рекомендовано периодическое офтальмологическое обследование и ультразвуковое исследование почек.

Концентрация паратгормона и кальция в плазме крови

У пациентов с гипофосфатазией при применении асфотазы альфа может увеличиваться концентрация паратгормона в плазме крови, особенно на протяжении первых 12 недель терапии. У пациентов, получающих терапию асфотазой альфа, рекомендуется контролировать концентрацию паратгормона и кальция в плазме крови. Может понадобиться дополнительное применение препаратов кальция и перорального витамина D.

Непропорциональный прирост массы тела

У пациентов может иметь место непропорциональный прирост массы тела. Рекомендуется назначение индивидуальной диеты.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон.

Каждый флакон предназначен исключительно для однократного применения и может быть проколот лишь один раз.

Используемые шприцы должны иметь достаточно малый объем, позволяющий в достаточной степени точно набрать предписанную дозу из флакона.

Химическая и физическая стабильность препарата была продемонстрирована в течение 3 часов при использовании при температуре от 23 до 27 °C. Не использованный в течение 3 часов препарат следует выбросить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Стрензик® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 40 мг/мл, 100 мг/мл.

Для дозировки 40 мг/мл:

По 12 мг/0,3 мл; 18 мг/0,45 мл; 28 мг/0,7 мл; 40 мг/1,0 мл в стеклянный флакон гидролитического класса I вместимостью 2 или 3 мл, укупоренный бутылкаучуковой пробкой и алюминиевой крышкой с полипропиленовым откидным колпачком.

На флакон наклеивают этикетку.

По 1 или 12 флаконов с инструкцией по применению в пачку картонную с этикеткой контроля первого вскрытия.

Для дозировки 100 мг/мл:

По 80 мг/0,8 мл в стеклянный флакон гидролитического класса I вместимостью 2 или 3 мл, укупоренный бутылкаучуковой пробкой и алюминиевой крышкой с полипропиленовым откидным колпачком.

На флакон наклеивают этикетку.

По 1 или 12 флаконов с инструкцией по применению в пачку картонную с этикеткой контроля первого вскрытия.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре 2-8 °C.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

30 месяцев. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Алексион Фарма ГмбХ, Швейцария

Гиссхюбельштрассе 30, CH-8045, Цюрих, Швейцария

Giesshübelstrasse 30, CH-8045 Zürich, Switzerland

Производитель

Производство готовой лекарственной формы и фасовка (первичная упаковка):

Алексион Фарма Интернешнл Оперейннс Анлимитед Компани, Ирландия

Монксленд Индастриал Эстейт, Атлон, Роскоммон N37 DH79, Ирландия

Monksland Industrial Estate, Athlone, Roscommon N37 DH79, Ireland

Выпускающий контроль качества:

Алексион Фарма Интернешнл Оперейннс Анлимитед Компани, Ирландия

Колледж Бизнес энд Текнолоджи Парк, Бланчардстаун Роуд Норт, Дублин, 15, Ирландия

College Business and Technology Park, Blanchardstown, Dublin, 15, Ireland

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «Свикс Биофарма»

125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул., д. 23, стр. 1, эт. 5, пом V ком. 4

Тел.: 8 (495) 229-06-61 medinfo.russia@swixxbiopharma.com

Директор по работе с регуляторными
органами и фармаконадзором
ООО «Свикс Биофарма»



Апти Н.В.